

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/195		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/00122 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. Januar 1999 (07.01.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH98/00273 (22) Internationales Anmeldedatum: 23. Juni 1998 (23.06.98) (30) Prioritätsdaten: 97110340.3 25. Juni 1997 (25.06.97) EP (34) Länder für die die regionale oder internationale Anmeldung eingereicht worden ist: DE usw. (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): IPR-INSTITUTE FOR PHARMACEUTICAL RESEARCH AG [CH/CH]; Lörracherstrasse 50, CH-4125 Riehen (CH). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEYER, Hans [CH/CH]; Bäumlweg 18, CH-4125 Riehen (CH). (74) Anwalt: GOTH, Helmut; Erlensträsschen 63, CH-4125 Riehen (CH).			(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: METHOD FOR REDUCING BODY WEIGHT (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR REDUKTION DES KÖRPERGEWICHTES (57) Abstract <p>The invention relates to a method for reducing the body weight of overweight persons and domestic pets by administering between 0.15 mg and 15 mg of creatine per kilogram of body weight per day. The invention also relates to the use of creatine for the production of a medicinal product to be used with said method.</p> (57) Zusammenfassung <p>Es wird ein Verfahren zur Reduktion des Körpergewichtes von übergewichtigen Personen und Haustieren durch Verabreichung von täglich 0,15 mg bis 15 mg Kreatin pro Kilogramm Körpergewicht und die Verwendung von Kreatin zur Herstellung eines Arzneimittels zur Anwendung in diesem Verfahren beschrieben.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Beschreibung

Verfahren zur Reduktion des Körpergewichtes

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Reduktion des Körpergewichtes von übergewichtigen Menschen und Haustieren durch Verabreichung von Kreatin, sowie die Verwendung von Kreatin zur Herstellung eines Arzneimittels zur Anwendung in diesem Verfahren.
- 10 Übergewicht von Menschen und Haustieren ist heute insbesondere in Industrieländern sehr häufig. Beispielsweise ist in den Industrieländern jede zweite bis dritte Person übergewichtig. Übergewicht stellt ein wesentliches Gesundheitsrisiko dar und führt sehr häufig zu Folgeerkrankungen, wie Bluthochdruck, Arteriosklerose, Diabetes und Erkrankungen der Gelenke. Die Behandlung mit Medika-
- 15 menten, wie Appetitzügler, ist sehr häufig von gesundheitlichen Risiken und unangenehmen Nebenwirkungen begleitet und daher unbefriedigend. Es besteht deshalb das Bedürfnis nach einem Verfahren, mit dem die wünschenswerte Gewichtsreduktion ohne die mit der Verwendung von zentral wirksamen Appetitzüglern verbundenen Nebenwirkungen und Risiken erreicht werden kann.
- 20 Kreatin [N-Amidinosarkosin; N-Carbamimidoyl -N-methylglycin; N-(Aminoimino-methyl-N-methylglycin)] ist eine natürliche, vorwiegend im Muskelgewebe der Wirbeltiere vorkommende Substanz. Geringe Mengen sind im Blut und Gehirn enthalten. Im Muskel liegt der grössere Teil von Kreatin als Kreatinphosphat vor. Kreatinphosphat spielt im Muskel als Energiespeicher eine wichtige Rolle. Im arbeiten-
- 25 den Muskel gibt Kreatinphosphat mit Adenosindiphosphat (ADP) unter Einfluss des Enzyms Kreatinkinase Adenosintriphosphat (ATP) und Kreatin. Bei ruhendem Muskel verläuft die Reaktion in umgekehrter Richtung. Intensive Muskelkontraktionen führen zur Erschöpfung der Kreatinphosphat-Depots und damit zu den be-
- 30 kannten Ermüdungszuständen. Kreatin wird nicht im Muskel synthetisiert es wird über die Blutbahn, teils nach Synthese in der Leber und Pankreas und Rückresorption in der Niere, teils nach Nahrungsaufnahme, in den Muskel transportiert. Kreatin wird als Kreatinin über die Niere ausgeschieden.

Aus WO 94/02127 ist bekannt, dass die Verabreichung von Kreatin in einer täglichen Dosis von mindestens 15 g bis etwa 30 g, entsprechend 0,2 g bis 0,4 g pro Kilogramm Körpergewicht, bei körperlich aktiven Probanden, z. B. Sportlern, zu einer Erhöhung des Körpergewichts führt, die aus einer Vermehrung der Muskelmasse resultiert. Die gleiche Wirkung von Kreatin wird auch von R. Sahelian in „Creatine, Nature's Muscle Builder“, Seite 28, Avery Publishing Group, New York (1997) und von G. Gremion in der Zeitschrift „Läufer“ (1995), 8, Seiten 39-40 beschrieben. Zusätzlich wird in diesen Publikationen erwähnt, dass neben einer Vermehrung der Muskelmasse die Fettmasse vermindert wird, aber schlussendlich immer eine Zunahme des Körpergewichtes resultiert.

Die in den vorgenannten Literaturstellen beschriebene Beeinflussung des Körpergewichts durch Kreatin im Sinne einer Gewichtszunahme, die auf einer Zunahme der Muskelmasse unter gleichzeitiger Reduktion der Fettmasse beruht, tritt jedoch nur bei gleichzeitiger hoher Belastung der Muskulatur auf, also beispielsweise bei Sportlern, die in einem harten Leistungstraining stehen. Eine Beeinflussung des Körpergewichtes durch Einnahme von Kreatin ohne gleichzeitige starke muskuläre Belastung wurde bisher nicht beschrieben.

Es wurde nun gefunden, dass das Körpergewicht von übergewichtigen Personen und übergewichtigen Haustieren durch Verabreichung einer täglichen Dosis von 0,15 mg bis 15 mg Kreatin pro Kilogramm Körpergewicht reduziert werden kann.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Reduktion des Körpergewichtes von übergewichtigen Personen und übergewichtigen Haustieren, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man den übergewichtigen Personen und übergewichtigen Haustieren täglich 0,15 mg bis 15 mg Kreatin pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht. Diese Dosierung entspricht bei einer Person von etwa 70 kg Körpergewicht der Einnahme von 10 mg bis 1000 mg Kreatin pro Tag. Vorzugsweise beträgt die tägliche Dosis 1 mg bis 5 mg Kreatin pro Kilogramm Körpergewicht oder bei einer Person von etwa 70 kg Körpergewicht entsprechend täglich 50 mg bis 300 mg Kreatin. Besonders bevorzugt ist eine tägliche Dosis an Kreatin von 1,5 mg/kg Körpergewicht, was bei einer Person mit einem Körperge-

wicht von etwa 70 kg täglich 100 mg Kreatin entspricht. Die tägliche Dosis von Kreatin wird vorzugsweise als Einzeldosis am Morgen eingenommen, sie kann aber auch in zwei oder mehr Teildosierungen aufgeteilt werden.

- 5 Der in der vorliegenden Beschreibung benützte Ausdruck Kreatin umfasst auch Kreatinphosphat.

Als Haustiere kommen insbesondere Hunde und Katzen in Betracht.

- 10 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Kreatin in einem Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Anwendung in einem Verfahren zur Reduktion des Körpergewichtes von übergewichtigen Personen und Haustieren, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man den übergewichtigen Personen und Haustieren eine tägliche Dosis von 0,15 mg bis 15 mg Kreatin
15 pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht.

Gemäss einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann Kreatin auch in Verbindung mit Vitaminen, Spurenelementen und/oder Elektrolyten angewendet werden. Als Vitamine eignen sich alle fett- und wasserlöslichen Vitamine. Geeig-

- 20 nete Spurenelemente sind beispielsweise Eisen, Fluor, Jod, Kupfer, Lithium, Mangan, Molybdän, Nickel, Selen, Silicium, Vanadium, Zinn und Zink. Geeignete Elektrolyte sind beispielsweise Elektrolyte des Wasserhaushaltes wie Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cl^- , SO_4^{2-} und PO_4^{3-} .

- 25 Desweiteren kann Kreatin auch mit anderen schlankmachenden Mitteln (Anti-Adipositas) kombiniert werden.

- Da Kreatin eine körpereigene Substanz ist, treten bei der erfindungsgemässen niedrigen Dosierung keinerlei Nebenwirkungen auf und die Patienten-Compliance
30 ist daher hervorragend. Ein wesentlicher Vorteil des erfindungsgemässen Verfahrens zur Reduktion des Körpergewichtes besteht darin, dass die Essgewohnheiten beibehalten werden können und täglich nur eine Tablette eingenommen werden muss.

Die erfindungsgemässe Verwendung von Kreatin zur Herstellung von Arzneimitteln umfasst die Einarbeitung in alle für das genannte Anwendungsgebiet geeigneten üblichen Darreichungsformen. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise im Magensaft zerfallende Tabletten, Dragées, Kapseln oder andere feste
5 Arzneimittel, ein- oder mehrschichtige feste Arzneimittel, die eine verzögerte oder stufenweise Wirkstofffreisetzung gewährleisten, Pellets in Kapseln oder gepresst mit sofortiger oder verzögerter Freisetzung, magensaftresistente feste Arzneimittel, Lösungen oder Suspensionen der Wirksubstanz in Weichgelatinekapseln oder nach speziellen Methoden versiegelten Hartgelatinekapseln oder andere
10 Umhüllungen, in Wasser oder anderen Getränken lösliche oder suspendierbare Formen, wie zum Beispiel Brausetabletten, Brausegranulate, Lösungstabletten und Lösungsgranulate, flüssige Arzneimittel wie Tropfen oder Sirupe zur Einnahme als Konzentrat oder verdünnt in Wasser oder anderen Getränken, Zubereitungen zur transdermalen Applikation, wie z.B. Pflaster, Gele, Crèmes und Salben,
15 flüssige Darreichungsformen zur Injektion und Infusion, Suppositorien zur rektalen Applikation.

Bevorzugt sind feste Verabreichungsformen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Granulate, Suppositorien, und flüssige Formen wie Lösungen oder Suspensionen.

20

Bei übergewichtigen Haustieren werden die oralen Verabreichungsformen vorzugsweise dem Futter oder dem Trinkwasser beigemischt.

Die Herstellung der Arzneimittel ist dadurch gekennzeichnet, dass man Kreatin
25 zusammen mit physiologisch verträglichen Hilfsstoffen in an sich bekannter Weise mischt und durch Verpressen, Granulieren, Abfüllen in Kapseln oder Versetzen mit Salbengrundlagen in eine der Anwendung gerechte Darreichungsform bringt.

Bei der Herstellung der Arzneimittel können konventionelle Misch-, Granulier-,
30 Dragier, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren zur Anwendung kommen.

Arzneimittel zur oralen Anwendung werden beispielsweise erhalten, indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, das erhaltene Gemisch gege-

benenfalls granuliert, und das Gemisch oder Granulat, falls gewünscht oder notwendig, nach Zugabe geeigneter Hilfsstoffe zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet.

- 5 Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, zum Beispiel Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, zum Beispiel Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel wie Stärkekleister unter Verwendung von zum Beispiel Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Traganth, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und/oder, wenn emünscht, Sprengmittel, wie die obengenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat. Als Hilfsmittel eignen sich in erster Linie Fließregulier- und Schmiermittel, zum Beispiel Kieselsäure, Siliziumdioxid, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol.
- 10
- 15

- Weitere, oral anwendbare Arzneimittel sind Steckkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Steckkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulats, zum Beispiel im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls Stabilisatoren enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten; wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyethylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugefügt sein können.
- 20
- 25

- Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wässrige Lösungen, ferner Suspensionen des Wirkstoffs, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, zum Beispiel Sesamöl, oder Fettsäureester, zum Beispiel Ethyloleat oder Triglyceride, verwendet, oder wässrige Injektionssuspensionen, welche viskositätser-
- 30

höhende Stoffe, zum Beispiel Natriumcarboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran und gegebenenfalls auch Stabilisatoren enthalten.

Der Wirkstoffgehalt der Arzneimittel kann beispielsweise 0,1 bis 99 Gewichtsprozent, bevorzugt 1 bis 90 Gewichtsprozent der Zubereitung betragen.

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

[Kreatin-monohydrat (Chemie Linz, A), Avicel PH 102 (mikrokristalline Gellulose; FMC Corp.), Explotab (Natriumstärkeglykolat; Mendell, Patterson, New York), Kollidon K30 (Polyvinylpyrrolidon oder Polyvidon oder PVP; BASF, U.K.), Syloid 244 (Silicagel; W.R. Grace/Davison Chemical Div., Baltimore), Cutina HR (Wachsgemisch, ethoxylierte Ester; Henkel) sind Handelsprodukte.]

15 Beispiel 1: Tabletten

Tabletten, enthaltend 100 mg Kreatin, können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung für	<u>1 Tablette</u>	<u>1000 Tabletten</u>
20 Kreatin-monohydrat	100,00 mg	100,00 g
Avicel PH 102	17,20 mg	17,20 g
Explotab	10,12 mg	10,12 g
Kollidon K30	6,00 mg	6,00 g
Syloid 244	0,64 mg	0,64 g
25 Cutina HR	1,04 mg	1,04 g

Kreatin, Avicel und Explotab werden innert 10 Minuten homogen vermischt, durch ein Sieb (710 μ m) gerieben und nochmals durchgemischt. Das Kollidon wird als 20-prozentige Lösung dazugegeben, die Mischung wird gut durchgerührt und anschliessend durch ein Sieb (710 μ m) gerieben. Das feuchte Granulat wird während 5 Stunden bei 450°C im Trockenschrank getrocknet und abermals gesiebt (710 μ m). Syloid und Cutina werden homogen vermischt, gesiebt (710 μ m) und

mit dem trockenen Granulat homogen vermischt. Das fertige Granulat wird auf der Tablettiermaschine mit einem Stempel von 6 mm Durchmesser zu Tabletten verpresst (Tablettengewicht: 135 mg).

5 Beispiel 2: Granulat

Ein Granulat, das 1,0 g Kreatin pro 1,33 g Granulat enthält, kann wie folgt hergestellt werden:

10 Zusammensetzung für 1330 g Granulat:

Kreatin	1000 g
Avicel PH 102	170 g
Explotab	100 g
Kollidon K30	60 g

15

Kreatin, Avicel und Explotab werden während 10 Minuten homogen vermischt, durch ein Sieb (710 µm) gerieben und nochmals durchgemischt. Nach Zugabe des Kollidons als 20-prozentige wässrige Lösung wird die Mischung gut durchgerührt und anschliessend durch ein Sieb (710 µm) gerieben. Das erhaltene

20 feuchte Granulat wird während 5 Stunden bei 45°C im Trockenschrank getrocknet und nochmals gesiebt (710 µm).

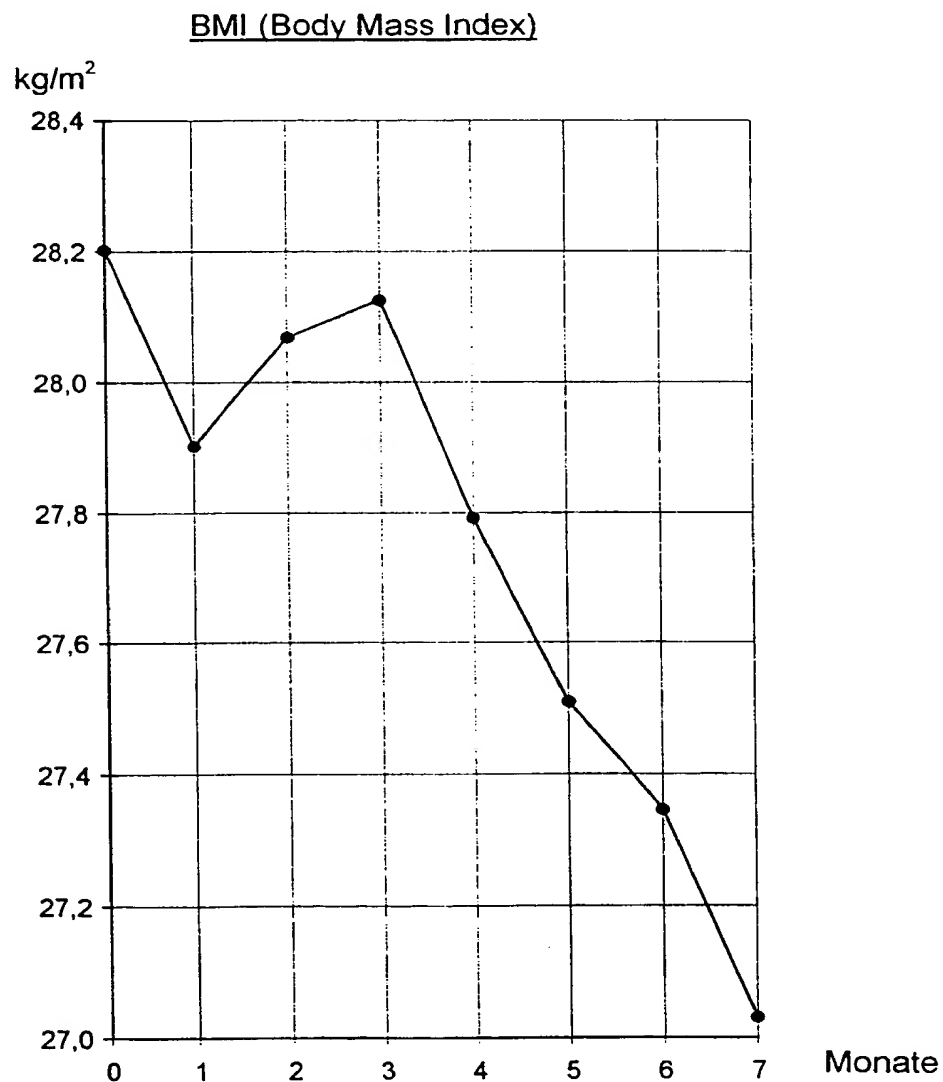
Anwendungsbeispiel:

25 Es wurde ein Versuch mit 22 Probanden durchgeführt, um die gewichtsreduzierende Wirkung von Kreatin bei der erfindungsgemässen Dosierung zu bestätigen. Die Probanden wurden instruiert, während der Dauer des Versuches ihre Lebensgewohnheiten (Ernährung und körperliche Betätigung) nicht zu ändern. Zur Findung der optimalen Dosis wurden die Probanden anfänglich in drei Gruppen mit

30 einer täglichen Dosis von entweder 100 mg, 300 mg oder 600 mg Kreatin unterteilt. Nach 3 Monaten hatte die Gruppe mit 100 mg am deutlichsten abgenommen, weshalb die Dosis bei allen Probanden auf eine Einzeldosis von 100 mg reduziert wurde. Die Resultate der 7 Monate dauernden Studie sind im anschliessenden

Diagramm zusammengefasst. Sie zeigen, dass nach den 3 Monaten der Dosisfindungsperiode eine stetige Abnahme des Körpergewichtes erfolgt ist. Die Angaben erfolgen im sogenannten Body Mass Index (BMI), der sich berechnet aus dem Körpergewicht in Kilogramm, geteilt durch die Körpergrösse in Metern im

5 Quadrat.



Patentansprüche

1. Verfahren zur Reduktion des Körpergewichtes von übergewichtigen Personen und Haustieren, dadurch gekennzeichnet, dass man den übergewichtigen Personen und Haustieren Kreatin in einer täglichen Dosierung von 0,15 mg/kg bis 15,0 mg/kg Körpergewicht verabreicht.
2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Kreatin in einer täglichen Dosierung von 1 mg/kg bis 5 mg/kg Körpergewicht verabreicht.
3. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Kreatin in einer täglichen Dosierung von 1,5 mg/kg Körpergewicht verabreicht.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man Kreatin in Form von Kreatinphosphat verabreicht.
5. Verwendung von Kreatin zur Herstellung eines Arzneimittels zur Anwendung in einem Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4.
6. Verwendung von Kreatin gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man Kreatin zusammen mit physiologisch verträglichen Hilfsstoffen in an sich bekannter Weise mischt und durch Verpressen, Granulieren oder Abfüllen in Kapseln in eine der Anwendung gerechte Darreichungsform bringt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 98/00273

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/195

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 627 172 A (ALMADA ANTHONY ET AL) 6 May 1997 see column 2, line 52 - column 3, line 57; claims 1-5,7-15; example 1 ---	1-6
X,P	US 5 726 146 A (BYRD EDWARD A ET AL) 10 March 1998 see column 6, line 44-64; claims 1,15,20 ---	1-3,5,6
X,P	WO 97 45026 A (HOWARD FOUNDATION) 4 December 1997 see page 1, paragraph 2 see page 3, paragraph 2 ---	1-6
E	DE 196 53 225 A (SUEDDEUTSCHE KALKSTICKSTOFF) 25 June 1998 see abstract; claim 9 see column 3, line 41-51 -----	1-3,5,6

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 October 1998

Date of mailing of the international search report

27/10/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

A. Jakobs

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CH 98/00273

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Note: Although claim(s) 1-6 relate to a method for treating the human/animal body the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 98/00273

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5627172	A	06-05-1997	NONE		
US 5726146	A	10-03-1998	NONE		
WO 9745026	A	04-12-1997	AU 2970997	A	05-01-1998
			GB 2313544	A	03-12-1997
DE 19653225	A	25-06-1998	AU 5857698	A	17-07-1998
			WO 9828263	A	02-07-1998

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K31/195

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ²	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 627 172 A (ALMADA ANTHONY ET AL) 6. Mai 1997 siehe Spalte 2, Zeile 52 - Spalte 3, Zeile 57; Ansprüche 1-5,7-15; Beispiel 1 ---	1-6
X,P	US 5 726 146 A (BYRD EDWARD A ET AL) 10. März 1998 siehe Spalte 6, Zeile 44-64; Ansprüche 1,15,20 ---	1-3,5,6
X,P	WO 97 45026 A (HOWARD FOUNDATION) 4. Dezember 1997 siehe Seite 1, Absatz 2 siehe Seite 3, Absatz 2 --- -/--	1-6

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie² Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Oktober 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27/10/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

A. Jakobs

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	DE 196 53 225 A (SUEDEDEUTSCHE KALKSTICKSTOFF) 25. Juni 1998 siehe Zusammenfassung; Anspruch 9 siehe Spalte 3, Zeile 41-51 -----	1-3, 5, 6

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
**Bemerkung: Obwohl der(die) Anspruch(üche) 1-6
sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen
K rpers bezieht(en), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich
auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgeraßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hatte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 98/00273

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5627172	A	06-05-1997	KEINE		
US 5726146	A	10-03-1998	KEINE		
WO 9745026	A	04-12-1997	AU 2970997	A	05-01-1998
			GB 2313544	A	03-12-1997
DE 19653225	A	25-06-1998	AU 5857698	A	17-07-1998
			WO 9828263	A	02-07-1998